UNIVERSITE PARIS VI

Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

1975 N°

220

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR:

COLAS des FRANCS Jacques

Né le 28 Janvier 1950 à Marseille (13)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE:

ETUDE CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU PINDOLOL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE ESSENTIELLE.

PRÉSIDENT : MONSIEUR P. MILLIEZ PROFESSEUR

UNIVERSITE PARIS VI

Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

1975 **N°**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR:

C O L A S des F R A N C S Jacques

Né le 28 Janvier 1950 à Marseille (13)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE:

E T U D E C L I N I Q U E E T P H A R M A C O L O G I Q U E
D U P I N D O L O L D A N S L ' H Y P E R T E N S I O N
A R T E R I E L L E P E R M A N E N T E E S S E N T I E L L E.

PRÉSIDENT : MONSIEUR P. MILLIEZ PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR Paul MILLIEZ, PROFESSEUR,

A MONSIEUR Michel SAFAR, PROFESSEUR AGREGE,

A MONSIEUR Yves WEISS, CHEF DE CLINIQUE ASSISTANT,

QU'ILS TROUVENT ICI L'EXPRESSION
DE MA PROFONDE RECONNAISSANCE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0045

P L A N

-:-:-:-:-:-

- INTRODUCTION

- LES AGENTS BETA-BLOQUANTS :

  a) Bases physiologiques

  b) Pharmacologie

  c) Mécanisme de l'action antihypertensive.

- ETUDE :

  I- Matériel

  II- Méthodes

  III- Analyse des résultats.

- Commentaires

- Conclusion

- Bibliographie.

I N T R O D U C T I O N

L'hypertension artérielle réclame un traitement médical continu, efficace et bien toléré. Les médicaments antihypertenseurs sont susceptibles de normaliser les chiffres tensionnels mais ne sont pas toujours dénués d'effets secondaires gênant le confort du malade et entraînant nombre de ruptures de traitement.

PRICHARD et GILLAM ont démontré l'efficacité antihypertensive des bêta-bloquants, cependant qu'ils en soulignaient la bonne tolérance habituelle et le caractère minime des effets secondaires. Quoiqu'il en soit, les effets indésirables ne sont pas dissociables de l'effet thérapeutique recherché, mais peuvent déjà être réduits par un ajustement empirique des doses aux besoins et à la tolérance de chaque patient. Une telle manière de procéder n'est pas sans inconvénient. Le moyen d'y remédier est offert par l'étude des concentrations sanguines qui permet de dégager rapidement un mode de prescription sûr et efficace : les dosages sanguins de la plupart des médicaments antihypertenseurs sont actuellement autorisés par les progrés de la chimie analytique. L'utilisation des drogues bêta-bloquantes dans le traitement de l'hypertension artérielle a été longtemps retardée par les variations importantes dans les doses préconisées par les premiers auteurs : à l'heure actuelle, les progrés de la pharmacocinétique doivent permettre un ajustement précis des doses dans des groupes homogènes d'hypertendus.

Notre étude envisage l'évolution à long terme des chiffres tensionnels sous traitement par le PINDOLOL effectué paralèlement au contrôle pharmacocinétique.

LES AGENTS BETA-BLOQUANTS

a) BASES PHYSIOLOGIQUES :

A côté d'une automaticité propre assurée par le tissu nodal, le coeur est en mesure de s'adapter aux conditions physiologiques et pathologiques imposées par l'organisme ou le milieu extérieur grâce au système nerveux végétatif. L'activité cardiaque est régulée grâce au jeu du système sympathique, stimulateur, et du parasympathique, modérateur. La réponse sympathique aux agressions se fait sur deux modes : décharge de catécholamines par les médullo-surrénales, dans la circulation sanguine et majoration du tonus sympathique cardio-vasculaire par l'intermédiaire des nerfs cardiaques : à l'état basal, le tonus parasymphatique prédomine, abaissant la fréquence spontanée des impulsions nodales.

Les médiateurs sympathiques physiologiques sont l'adrénaline et la noradrénaline : la première représente la plus grande partie des catécholamines élaborées par la médullo-surrénale, alors que les terminaisons neuronales synthétisent la noradrénaline.

Les catécholamines neuronales ou circulatoires, en se fixant sur les récepteurs adrénergiques des organes effecteurs, entraînent une action différente selon le récepteur et l'organe considéré :d'après la théorie d'Ahlquist il existe deux types de récepteurs adrénergiques, alpha et bêta, dont la répartition est différente selon les tissus. Cette conception permet d'éclairer les actions paradoxales des catécholamines qui jusqu'alors n'avaient pu être expliquées de manière satisfaisante (inversion des réponses préssives à l'adrénaline sous l'effet de l'ergot de seigle : Dale, 1906). Ainsi le coeur possède-t-il uniquement des récepteurs bêta dont la stimulation entraîne un accroissement du rythme, de la force de contraction

.../...

myocardique, de l'excitabilité et de la conduction intra-cardiaque ; la musculature lisse des vaisseaux est munie, selon leur localisation, de récepteurs alpha ou bêta (la stimulation alpha entraîne une vasoconstriction de la peau et des muqueuses, la stimulation des récepteurs bêta une vasodilatation musculaire et pulmonaire) ; les muscles bronchiques possèdent les récepteurs bêta dont la stimulation produit le relâchement ; la stimulation bêta entraîne également la libération de matériel énergétique sous la forme d'acides gras libres provenant du tissu adipeux et de glycogène d'origine musculaire.

Les Conséquences de l'inhibition des récepteurs bêta seront donc :

- Une diminution de la fréquence et de la force de contraction cardiaque avec pour corollaire une réduction de la consommation d'oxygène.
- Une diminution de l'excitabilité du tissu nodal et myocardique.
- Une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire ;
- Une majoration des résistances périphériques et pulmonaires ;
- Une broncho-constriction ;
- Un arrêt de la libération des acides gras et de la glycogénolyse musculaire.

De ces propriétés découlent :

- Les effets thérapeutiques :
  * Consommation myocardique en oxygène réduite.
  * Effet bradycardisant.
  * Action antiarythmique.

- Les effets secondaires :
  * Défaillance cardiaque favorisée par l'action dépressive des bêta-bloquants sur les performances myocardiques, et par la majoration des résistances périphériques et pulmonaires.
  * Blocs auriculo-ventriculaires à l'étage supra-hisien.
  * Crise d'asthme.
  * Majoration d'une hypertension pulmonaire.
  * Tolérance au jeûne moins bonne.
  * Hypoglycémie d'effort, ou spontanée chez le diabétique traité.

.../...

b) PHARMACOLOGIE :

- Formule : elle comprend une chaîne latérale, responsable de l'affinité pour le récepteur et de la propriété bêta inhibitrice, associée à des radicaux, variables avec chaque substance, vecteurs des autres propriétés pharmacologiques.

- Mode d'action : il repose sur une inhibition compétitive par antagonisme réversible, pouvant être dépassé par l'administation d'un agent bêta mimétique en quantité suffisante. L'effet obtenu sera fonction de l'affinité et de la concentration respectives de l'agent agoniste (catécholamines, isoprénaline) et antagoniste (bêta-bloquant), l'occupation du récepteur pouvant être déplacée à tout moment en faveur de l'un ou l'autre produit.

Ceci explique que la posologie utilisable chez chaque sujet sera variable en fonction de son degré propre de stimulation sympathique de base.

- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

* Inhibition bêta-adrénergique :

Cette propriété, dûe à l'affinité de la substance pour le récepteur, se localise sur la chaîne latérale. Les isomères dextro gyres en sont pratiquement dépourvus. Le PINDOLOL, quant à lui, est 4,6 fois plus actif que le PROPANOLOL en tant qu'inhibiteur.

* Sélectivité :

Il existe deux sortes de récepteurs bêta :
- Bêta 1 : cardiaques et lipolytiques
- Bêta 2 : fibres lisses des bronches et de certains vaisseaux, glycogénolyse musculaire.

Certains bêta-bloquants sont non sélectifs (PROPRANOLOL, PINDOLOL), d'autres sont considérés comme pouvant l'être (PRACTOLOL pour les récepteurs bêta 1).

* Activité intrinsèque :

Au blocage du récepteur, certains bêta-bloquants associent une activité bêta-stimulante permettant le maintien d'un certain tonus sympathique de base. Le PROPANOLOL est dépourvu de cette propriété, de même que les composés dextrogyres. Le PINDOLOL, quant à lui, possède une activité intrinsèque évaluée à 5% de celle de l'isoprénaline.

.../...

* Effet stabilisateur de membrane :

Cet effet varie également selon la substance considérée : pratiquement nul pour le PINDOLOL, il est important pour le PROPANOLOL. Les isomères dextrogyres conservent cette propriété. Ses conséquences sont : une dépression de l'automaticité, de la conduction, de la force de contraction et de l'excitabilité myocardiques avec une diminution parallèle de la consommation d'oxygène.

c) MECANISME DE L'ACTION ANTIHYPERTENSIVE DES AGENTS BETA-BLOQUANTS :

Les bêta-bloquants ont chez l'homme une action antihypertensive bien mise en évidence par de nombreuses études cliniques. Cependant leur mécanisme d'action reste mal connu car ils modifient peu la pression artérielle chez les différentes espèces animales. Faute d'aborder correctement le problème, on est contraint de rester au stade de la discussion de certaines hypothèses.

1) L'activité antihypertensive résulterait directement du bloc des récepteurs bêta-vasculaires ou cardiaques :

Classiquement les bêta-bloquants augmentent la résistance périphérique totale écartant l'hypothèse du bloc des récepteurs vasculaires.

La réduction du débit cardiaque par bloc des récepteurs bêta-cardiaques, quant à elle, est minime chez l'homme normal placé dans des conditions basales. Elle devient négligeable avec les composés possédant une activité sympathomimétique intrinsèque, comme le PINDOLOL. Par contre elle est importante avec les bêta-bloquants qui déprime la fibre myocardique de manière non spécifique (tel le d.l PROPANOLOL). Toutefois, ce n'est qu'au bout de quelques semaines de traitement que cette chute de débit cardiaque s'accompagne d'une baisse progressive de la pression artérielle dont la cause semble être une diminution parallèle des résistances périphériques totales, restées jusque là élevées.

2) L'activité antihypertensive des bêta-bloquants résulterait d'une action à un niveau central :

Ce mécanisme peut être mis en doute car seule l'injection cérébroventriculaire directe de d.l PROPANOLOL est capable de provoquer une chute de pression artérielle alors que l'administration systémique, bien que déprimant les centres vaso-moteurs, ne modifie pas le niveau tensionnel. De plus le PRACTOLOL, qui semble dénué de toute action centrale, a lui-même une activité antihypertensive.

.../...

3) L'activité antihypertensive résulterait de l'adaptation des baro-récepteurs :

Un tel mécanisme pourrait expliquer la baisse de la réponse pressive à l'occlusion bi-carotidienne sur des chiens normo-tendus ayant reçu de fortes doses de PROPRANOLOL pendant six semaines. Rien n'appuie cette hypothèse chez l'homme.

4) L'activité antihypertensive résulterait de l'inhibition de la sécrétion de rénine :

Il est démontré que la diminution de la sécrétion de rénine par le d.l PROPANOLOL résulte de l'activité bêta-bloquante de la substance et non de sa propriété anesthésique locale. L'inhibition de la sécrétion de rénine paraît être, quantitativement à la mesure de la composante adrénergique qui lui a donné naissance. Mais cette inhibition ne suffit pas à expliquer la chute de pression artérielle chez l'hypertendu car il n'existe pas, en général, de relation cause - effet entre rénine et pression artérielle, comme il est démontré dans les situations expérimentales où celles-ci varient en sens inverse.

5) L'action antihypertensive de certains bêta-bloquants résulterait dune inhibition de la transmission adrénergique par action au niveau pré-synaptique :

Le bloc des récepteurs adrénergiques détermine clasiquement une augmentation de la libération des catécholamines : ainsi le PINDOLOL accroît-il la libération spontanée de nor-adrénaline cardiaque et splénique. Par contre, le d.l PROPANOLOL réduit la vitesse spontanée de renouvellement de l'amine (de même que son isomère dextrogyre dépourvu d'action adrénolytique bêta), et inhibe sa libération provoquée par la stimulation électrique de l'ensemble des fibres sympathiques. Cet effet "Bretylium like" pourrait majorer l'effet antihypertenseur rencontré avec tous les bêta-bloquants. Le PINDOLOL et le PRACTOLOL, non anesthésiques locaux, sont dépourvus d'un tel effet.

I - MATERIEL :

L'étude porte sur 17 hypertendus, 5 hommes et 12 femmes, âgés de 34 à 62 ans (âge moyen 43 ans), dont le poids varie de 46 à 84 Kg (poids moyen 63 Kg). Tout traitement est arrêté depuis au moins un mois. Le caractère permanent de l'hypertension artérielle est affirmé lors de la mise en observation par la prise de la pression artérielle 4 fois par jour. Le caractère essentiel de l'hypertension artérielle est affirmé après un bilan sous régime normo-sodé compartant : ionogrammes sanguin et urinaire, dosage de l'acide vanyl-mandélique, urographie intra-veineuse minutée avec lavage osmotique à l'urée et/ou artériographie rénale. Dans tous les cas l'hypertension artérielle est de moyenne gravité : la pression artérielle diastolique est comprise entre 100 et 130 mm de mercure, le fond d'oeil montre soit un rétrécissement du calibre artériolaire, soit un signe de croisement ; la clearance de la créatinine varie de 63 à 148ml (valeur moyenne 94 ml) ; tous les patients ont une hypertophie ventriculaire gauche modérée à l'électrocardiogramme ; aucun ne présente d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance coronarienne ou d'accidents neurologiques.

II - METHODES :

L'essai a été réalisé en trois phases :

1) Dans un premier temps les malades sont hospitalisés pendant 10 jours. La prise de PINDOLOL ne débute qu'au 3ème jour. La dose initiale est fixée à 4 comprimés (20mg) par jour, répartis en quatre prises (à 6 heures d'intervalle). Les chiffres tensionnels et la fréquence cardiaque ont été mesurés en position couché et debout 4 fois par jour, les chiffres retenus pour l'analyse étant la moyenne journalière calculée à l'inclusion et au 2ème jour d'hospitalisation.

2) Les malades sont ensuite revus en consultation chaque mois, durant 6 mois. Chaque contrôle mensuel comporte d'une part un relevé des chiffres tensionnels et de la fréquence cardiaque, en position couché puis debout, et d'autre part un prélèvement sanguin pour mesure de la concentration plasmatique du médicament, trois heures après la dernière prise médicamenteuse. La posologie initiale de 4 comprimés par jour est augmentée à chacun des contrôles de 2 comprimés si la pression artérielle diastolique reste supérieure ou égale à 100 mm de mercure.

.../...

3) Au 6ème mois, les malades sont réhospitalisés 2 jours. Un bilan clinique et biologique est pratiqué permettant de juger de l'évolution et de la tolérance à l'essai. Des prélèvements sanguins sont effectués chaque jour à 9, 15 et 21 heures, soit 3 heures après la prise des comprimés. Les chiffres tensionnels sont mesurés en position couché et debout 4 fois par jour, les chiffres retenus pour l'analyse étant la moyenne journalière du 2ème jour d'hospitalisation.

III - ANALYSE DES RESULTATS :

1) Action antihypertensive du PINDOLOL à long terme :

Cette action est apréciée sur la diminution tensionnelle obtenue à chacun des mois par rapport à la première consultation :

- le tableau n°1 fournit les valeurs absolues des tensions artérielles systoliques et diastolique, en position couché, relevées a chacun des mois pour chaque sujet, en fonction de la dose reçue.
- les tableaux n°2 et 3 analysent les pourcentages de la variation des pressions artérielles systolique et diastolique en position couché et debout lors des différentes consultations par comparaison aux chiffres tensionnels de la première consultation en position couché, puis debout.

L'efficacité thérapeutique à long terme a été jugée également sur la variation des chiffres tensionnels du 2ème jour de la seconde hospitalisation par rapport au 2ème jour de la première hospitalisation :

- le tableau n°4 donne les tensions artérielles systolique et diastolique en position couché et debout (moyenne de4mesures journalières) relevées au 2ème jour de chacune des hospitalisations et analyse les pourcentages de variation.

2) Recherche d'une relation entre la dose et l'effet clinique ;

3) Recherche d'une relation entre la concentration plasmatique et la dose ;

4) Recherche d'une relation entre l'effet et la concentration plasmatigue :

.../...

Pour ces trois relations 2), 3), et 4), les tableaux 2 et 3 fournissent les variations tensionnelles systoliques et diastoliques en position couché et debout et les concentrations plasmatiques, en fonction des doses reçues, à chacun des mois.

SIGNIFICATION DES DIFFERENTS PARAMETRES UTILISES DANS LES TABLEAUX :

TABLEAU N°1 :

- Jour de consultation : jour de référence se situant avant le début du traitement et avant hospitalisation.
- 1er, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème mois : consultations des 1er, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème mois.
- P AS : pression artérielle systolique en position couché.
- P AD : pression artérielle diastolique en position couché.
- Dose: dose journalière administrée, en comprimés (4prises).

TALBEAU N°2 :

- poids : en Kg.
- ΔPAS : pourcentage de variation de la pression artérielle systolique, en position couché, à chacun des mois par rapport au jour de consultation.
- Concent : concentration plasmatique (nanogrammes/ml) mesurée à partir des prélèvements sanguins effectués trois heures après la prise médicamenteuse, à chacun des mois.
- -Autres variables : voir légende du TABLEAU N°1

TABLEAU N°3 :

Mêmes variables que celles utilisées pour le tableau 2, mais en position debout.

TABLEAU N°4 :

- J2 1H : 2ème jour de la première hospitalisation, avant tout traitement, le malade étant au repos.

.../...

- J2 2H - J2 1H : pourcentage de variation observée sur les pressions artérielles entre le 2ème jour de la première hospitalisation et le 2ème jour de la seconde hospitalisation.

- PAS : pression artérielle systolique en position debout ou couché.

- PAD : pression artérielle diastolique en position debout ou couché.

-ΔPAS : pourcentage de variation des pressions artérielles systoliques entre le 2ème jour de la seconde hospitalisation et le 1er jour de la 1ère hospitalisation.

-ΔPAD : pourcentrage de variation observée sur les pressions artérielles diastoliques entre le 2ème jour de la seconde hospitalisation et le 1er jour de la 1ère hospitalisation.

- TABLEAU N° 5 :

VOIR TABLEAU N° 1

- TABLEAU N° 6 :

- J2 2 - J2 1 : pourcentage de variation de la fréquence cardiaque entre le 1er jour de la 1ère hospitalisation et le 2ème jour de la seconde hospitalisation.

N° DU SUJET	JOUR DE CONSULTATION		1er MOIS			2ème MOIS			3ème MOIS			4ème MOIS			5ème MOIS		
	TAS	TAD	Dose	TAS	TAD	Dose	TAS	TAD	Dose	TAS	TAD	Dose	TAS	TAD	Dose	TAS	TAD
301	170	130	4	130	70	4	135	80	4	150	90	6	140	90	6	125	85
303	155	100	4	135	80	4	200	140	6	140	90	6	150	95	6	140	90
307	230	130	4	160	100	6	160	100	8	170	100	8	145	90	8	150	90
308	170	100	4	125	80	4	125	85	4	140	90	4	120	75	4	120	70
309	180	115	4	160	100	6	135	85	6	160	100	8	140	85	8	140	80
310	200	115	4	170	105	6	170	100	6	150	90	6	150	90	6	150	80
311	170	115	4	150	95	6	160	100	8	150	95	8	140	85	8	140	80
316	175	110	4	155	100	6	140	90	6	165	100	8	165	110	8	140	90
317	180	120	4	150	85	4	140	95	6	145	95	6	140	90	6	160	100
318	190	120	4	160	95	6	130	80	6	120	70	6	120	70	6	120	60
319	180	120	4	170	110	6	140	95	6	140	90	6	150	90	8	150	90
320	170	110	4	145	90	4	150	90	6	140	90	6	155	95	6	145	95
321	210	130	6	170	100	6	165	95	6	155	105	8	165	90	8	130	70
322	183	113	4	170	100	4	150	100	6	150	90	6	160	100	6	140	90
325	200	110	4	125	85	4	135	90	4	130	110	4	135	80	4	120	80
327	220	130	4	160	100	6	150	95	6	180	105	6	140	90	6	150	85
328	200	115	4	150	100	6	160	100	8	165	110	8	140	90	8	145	95

TABLEAU N° 1

Pressions artérielles systoliques et diastoliques en position couché lors des contrôles mensuels.

.../...

N° DU sujet	POIDS	JOUR DE CONSULTATION		1er MOIS				2ème MOIS				3ème MOIS				4ème MOIS				5ème MOIS			
		TAS	TAD	Dose	ΔPAS	ΔPAD	Concen	Dose	ΔPAS	ΔPAD	Concen	Dose	ΔPAS	ΔPAD	Concen	Dose	ΔPAS	ΔPAD	Conc.	Dose	ΔPAS	ΔPAD	Concer
301	77	170	130	4	-40	-60	27	4	-35	-50	21	4	-20	-40	30	6	-30	-40	38	6	-45	-45	27
303	84	155	100	4	-20	-20	24	4	+45	+40	26	6	-15	-10	29	6	-5	-5	29	6	-15	-10	39
307	77	230	130	4	-70	-30	20	6	-70	-30	24	8	-60	-30	42	8	-85	-40	48	8	-80	-40	32
308	48	170	100	4	-45	-20	19	4	-45	-15	14	4	-30	-10	21	4	-50	-25	8	4	-50	-30	13
309	57	180	115	4	-20	-15	51	6	-45	-30	30	6	-20	-15	73	8	-40	-30	53	8	-40	-35	101
310	63	200	115	4	-30	-10	32	6	-30	-15	58	6	-50	-25	45	6	-50	-25	57	6	-50	-35	59
311	73	170	115	4	-20	-20	11	6	-10	-15	26	8	-20	-20	22	8	-30	-30	24	8	-30	-35	28
316	46	175	110	4	-20	-10	18	6	-35	-20	35	6	-10	-10	38	8	10	0	65	8	-35	-20	57
317	63	180	120	4	-30	-35	29	4	-40	-25	32	6	-35	-25	31	6	-40	-30	29	6	-20	-20	44
318	60	190	120	4	-30	-25	55	6	-60	-40	80	6	-70	-50	88	6	-70	-50	98	6	-70	-60	70
319	60	180	120	4	-10	-10	25	6	-40	-25	31	6	-40	-30	65	6	-30	-50	55	8	-30	-30	94
320	57	170	110	4	-25	-20	-	4	-20	-20	40	6	-30	-20	47	6	-15	-15	48	6	-25	-15	57
321	65	210	130	6	-40	-30	20	6	-45	-35	41	6	-55	-25	24	8	-45	-40	62	8	-80	-60	58
322	48	183	113	4	-13	-13	31	4	-33	-13	29	6	-33	-23	69	6	-23	-13	88	6	-43	-23	73
325	59	200	110	4	-75	-25	46	4	-65	-20	54	4	-70	-30	57	4	-65	-30	51	4	-80	-30	46
327	67	220	130	4	-60	-29	-	6	-70	-35	61	6	-40	-25	76	6	-80	-40	117	6	-70	-45	-
328	75	200	115	4	-50	-15	34	6	-40	-15	40	8	-35	-5	42	8	-60	25	50	8	-55	-20	48

TABLEAU N° 2

Pourcentage de variation de la pression artérielle systolique et diastolique en position couché lors des contrôles mensuels successifs en fonction des chiffres tensionnels de la première consultation. La dose est exprimée en comprimés (1 comprimé = 5mg).

Les concentrations plasmatiques de PINDOLOL sont exprimées en nanogrammes/ml.

DU JET	POIDS	JOUR DE CONSULTATION		1er MOIS				2ème MOIS				3ème MOIS				4ème MOIS				5ème MOIS			
		TAS	TAD	Dose	ΔTAS	ΔTAD	Conc.	Dose	ΔTAS	ΔTAD	Conc.	Dose	ΔTAS	ΔTAS	Conce.	Dose	ΔTAS	ΔTAD	Conc.	Dose	ΔTAS	ΔTAD	Concen
301	77	170	130	4	-25	-35	27	4	-30	-40	29	4	-10	-30	30	6	-30	-40	38	6	-30	-40	27
303	84	160	110	4	-10	-5	24	4	30	30	26	6	-10	-15	29	6	-10	-10	29	6	-10	-15	39
307	77	190	135	4	-10	-15	20	6	-20	-25	24	6	-30	-25	42	8	-35	-35	40	8	-45	-40	32
308	48	180	105	4	-55	-25	19	4	-50	-25	14	4	-50	-25	21	4	-60	-25	8	4	-50	-20	13
309	57	180	120	4	-10	-10	51	6	-30	-20	30	6	-10	-15	73	8	-30	-25	53	8	-30	-30	101
310	63	223	123	4	-63	-13	32	6	-53	-23	58	6	-63	-23	45	6	-58	-28	57	6	-63	-33	59
311	79	180	120	4	-15	-15	11	6	-40	-30	26	8	-40	-30	22	8	-30	-30	24	8	-30	-30	20
316	45	165	120	4	-5	-20	18	6	-15	-20	35	6	5	-20	38	8	5	-15	65	8	-25	-30	57
317	63	160	120	4	0	-20	29	4	0	-15	32	6	-10	-20	31	6	-10	-20	29	6	-20	-25	44
318	60	190	130	4	-25	-25	55	6	-50	-40	80	6	-70	-45	83	6	-50	-40	98	6	-70	-60	70
319	60	180	120	4	-10	-10	25	6	-40	-30	31	6	-40	-20	65	6	-30	-20	55	8	-20	-20	94
320	57	170	100	4	-25	-10	-	4	-20	-10	40	6	-30	-5	47	6	-30	-10	48	6	-30	-10	57
321	65	220	140	6	-50	-45	20	6	-50	-35	41	6	-60	-30	24	8	-60	-45	42	8	-80	-50	58
322	48	170	123	4	-10	-23	31	4	-10	-18	29	6	-20	-28	69	6	-10	-23	88	6	-30	-33	73
325	59	200	125	4	-65	-40	46	4	-80	-40	54	4	-80	-45	57	4	-80	-45	51	4	-80	-35	46
327	67	280	150	4	-90	-40	-	6	-110	-45	61	6	-115	-50	76	6	-130	-60	117	6	-110	-60	-
328	75	200	120	4	-50	-20	34	6	-30	-5	40	8	-30	-10	42	8	-50	-25	50	8	-40	-10	48

-

TABLEAU N° 3

Pourcentage de variation de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout lors des contrôles mensuels successifs en fonction des chiffres tensionnels de la 1ère consultation. La dose est exprimée en comprimés (1 comprime= 5mg) Les concentrations plasmatiques de PINDOLOL sont exprimées en nanogramme/ml.

N° du sujet	J2 1H		J 2 2H		J 2 2H - J 2 1H		J2 1H		J2 2H		J2 2H - J2 1H	
	PAS	PAD	PAS	PAD	Δ PAS	Δ PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	Δ PAS	Δ PAD
301	166	110	160	108	-6	-2	169	118	156	107	-13	-11
303	146	102	142	80	-4	-22	162	112	140	80	-22	-32
307	167	110	150	98	-17	-12	164	113	158	107	-6	-6
308	167	105	128	73	-39	-32	171	109	129	85	-42	-24
309	160	100	125	80	-35	-20	170	106	125	88	-45	-18
310	200	115	157	96	-43	-19	223	123	155	93	-30	-63
311	147	92	137	76	-10	-16	140	96	142	86	2	-10
316	155	95	138	93	-17	-2	158	103	142	93	-16	-10
317	169	113	122	82	-47	-31	170	123	118	83	-52	-40
318	180	115	152	93	-28	-22	184	118	158	100	-26	-18
319	163	110	125	80	-38	-30	162	109	117	77	-45	-32
320	169	110	150	100	-19	-10	165	115	142	93	-23	-22
321	180	115	152	93	-28	-22	184	118	158	100	-26	-18
322	183	113	122	82	-61	-31	170	123	118	83	-52	-40
325	153	103	146	99	-7	-4	148	104	137	96	-11	-8
327	150	96	132	77	-18	-19	155	108	137	80	-18	-28
328	158	104	147	96	-11	-8	163	112	150	100	-13	-12

POSITION COUCHE

TABLEAU N° 4

POSITION DEBOUT

Pressions artérielle systolique et diastolique en position couché et en position debout au 2ème jour de la première hospitalisation et au 2ème jour de la seconde hospitalisation et pourcentage de variation entre ces deux mois.

N° DU SUJET	JOUR DE CONSULTATION		1er MOIS		2ème MOIS		3ème MOIS		4è MOIS		5ème MOIS	
	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT
301	80	80	72	76	66	68	68	76	66	70	68	72
303	80	80	64	72	80	80	64	68	72	76	68	76
307	84	80	72	72	80	64	64	75	88	66	66	72
308	84	92	84	84	76	80	75	80	72	76	68	74
309	88	90	80	80	66	66	68	72	72	76	70	74
310	96	107	60	64	80	80	70	74	70	74	76	84
311	80	84	68	72	80	80	70	74	66	72	80	80
316	92	108	76	76	70	72	72	76	70	76	70	70
317	72	92	66	64	66	80	64	66	64	64	68	68
318	76	80	70	70	68	68	64	66	68	72	72	76
319	76	80	70	70	68	68	72	-	70	72	-	-
320	80	80	68	68	72	70	66	66	74	72	72	74
321	80	88	76	76	64	64	64	74	74	78	62	62
322	93	97	80	80	70	74	64	66	76	80	70	72
325	60	80	68	70	72	76	72	72	68	72	66	70
327	72	80	76	80	86	80	72	78	72	78	74	78
328	76	80	68	74	76	80	70	70	70	76	72	80

TABLEAU N° 5

Fréquences cardiaques en position couché et debout au 2ème jour de la première hospitalisation et au 2ème jour de la seconde hospitalisation et pourcentage de variation.

N° DU SUJET	2ème Jour (J21) 1ère hospitalisation		2éme Jour (J22) 2ème hospitalisation		J22 - J21	
	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT	COUCHE	DEBOUT
301	66	82	59	64	-7	-16
303	76	80	72	76	-4	-4
307	66	76	76	81	+10	+5
308	81	86	82	88	+1	+2
309	80	87	79	86	-1	-1
310	96	107	83	86	-13	-21
311	77	82	76	85	-1	+3
316	88	94	83	87	-5	-7
317	93	97	78	85	-15	-11
318	79	83	69	73	-10	-10
319	67	76	67	75	0	-1
320	78	86	73	77	-5	-9
321	76	83	70	73	-6	-10
322	93	97	78	86	-15	-11
325	69	75	69	76	0	+1
327	73	82	76	87	+3	+5
328	72	82				

TABLEAU N° 6

Fréquences cardiaques en position couché et debout au 2ème jour de la première hospitalisation et au 2ème jour de la seconde hospitalisation et pourcentage de variation.

1) Action antihypertensive du PINDOLOL à long terme :

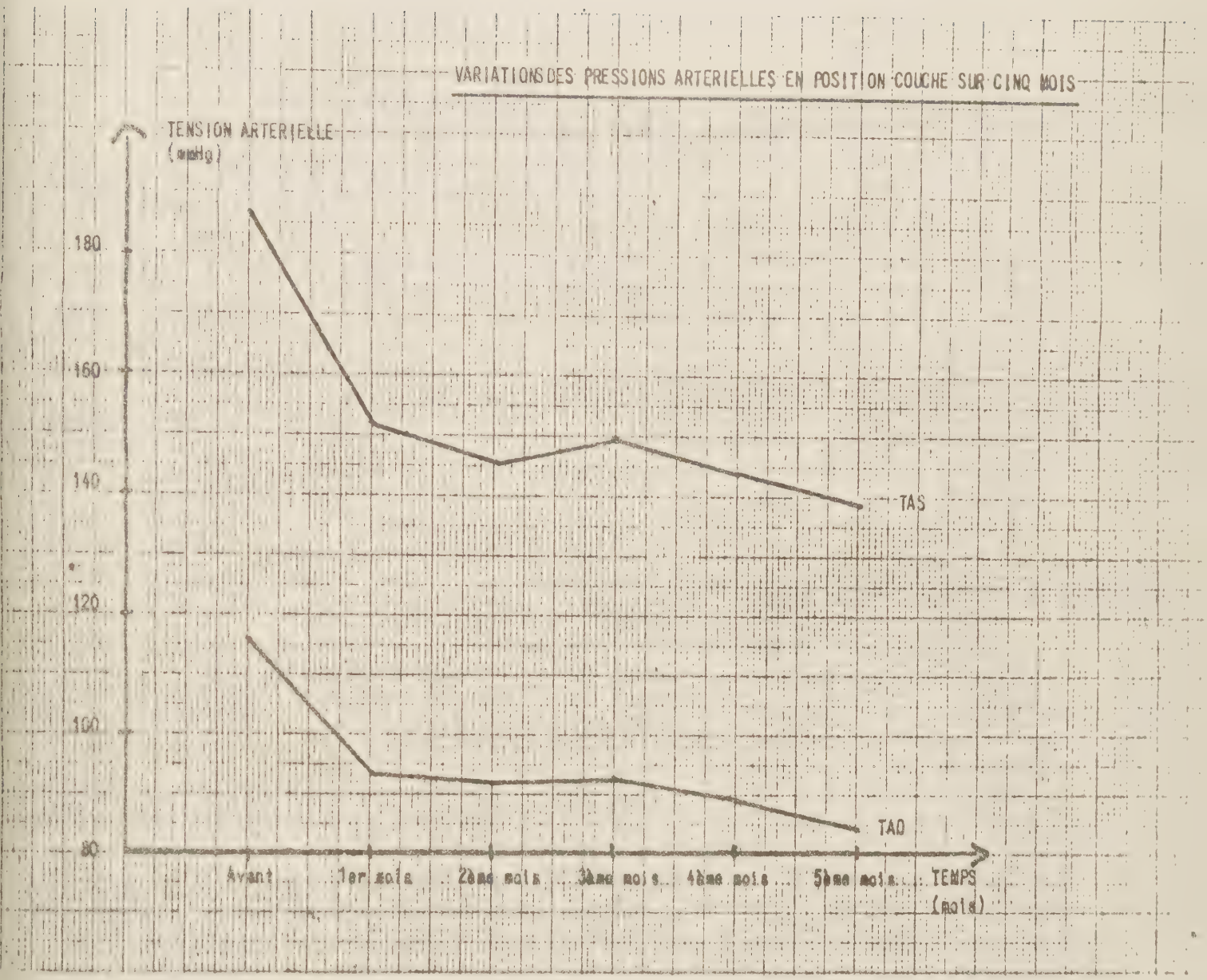
L'efficacité thérapeutique du PINDOLOL peut être appréciée sur des chiffres tensionnels ambulatoires par comparaison des chiffres tensionnels des contrôles mensuels successifs aux valeurs observées lors de la première consultation. Cette efficacité peut être également jugée sur les chiffres tensionnels des deux hospitalisations (moyenne des relevés du deuxième jour).

a) Effet clinique observé lors des consultations mensuelles :

- Valeurs moyennes et variations des pressions artérielles systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque, en position couché :

		AVANT	APRES 1 MOIS	APRES 2 MOIS	APRES 3 MOIS	APRES 4 MOIS	APRES 5 MOI
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	187.24	152.06	146.56	150.00	144.41	139.12
	σm	4.88	3.76	3.38	3.64	3.15	2.95
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	116.65	93.82	92.50	93.53	89.12	84.12
	σm	2.32	2.56	1.77	2.34	2.20	2.51
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	81.71	71.65	70.88	68.94	70.00	70,13
	σm	1.71	1.53	1.34	1.00	0.80	1.07

		VARIATION APRES 1 MOIS	VARIATION APRES 2 MOIS	VARIATION APRES 3 MOIS	VARIATION APRES 4 MOIS	VARIATION APRES 5 MOIS
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	-35.18	-42.69	-37.24	-42.83	-48.12
	σm	4.70	4.22	4.46	5.75	5.22
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	-22.83	-25.19	-23.12	-27.53	-32.53
	σm	2.99	2.68	2.77	3.21	3.48
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	-10.06	-10.93	-12.77	-11.71	-11.93
	σm	2.07	2.10	1.87	1.62	2.00
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001


VARIATIONS DES PRESSIONS ARTERIELLES EN POSITION COUCHE SUR CINQ MOIS
TENSION ARTERIELLE
(mmHg)
180
160
140
120
100
80
TAS
TAD
Avant
1er mois
2ème mois
3ème mois
4ème mois
5ème mois
TEMPS
(mois)

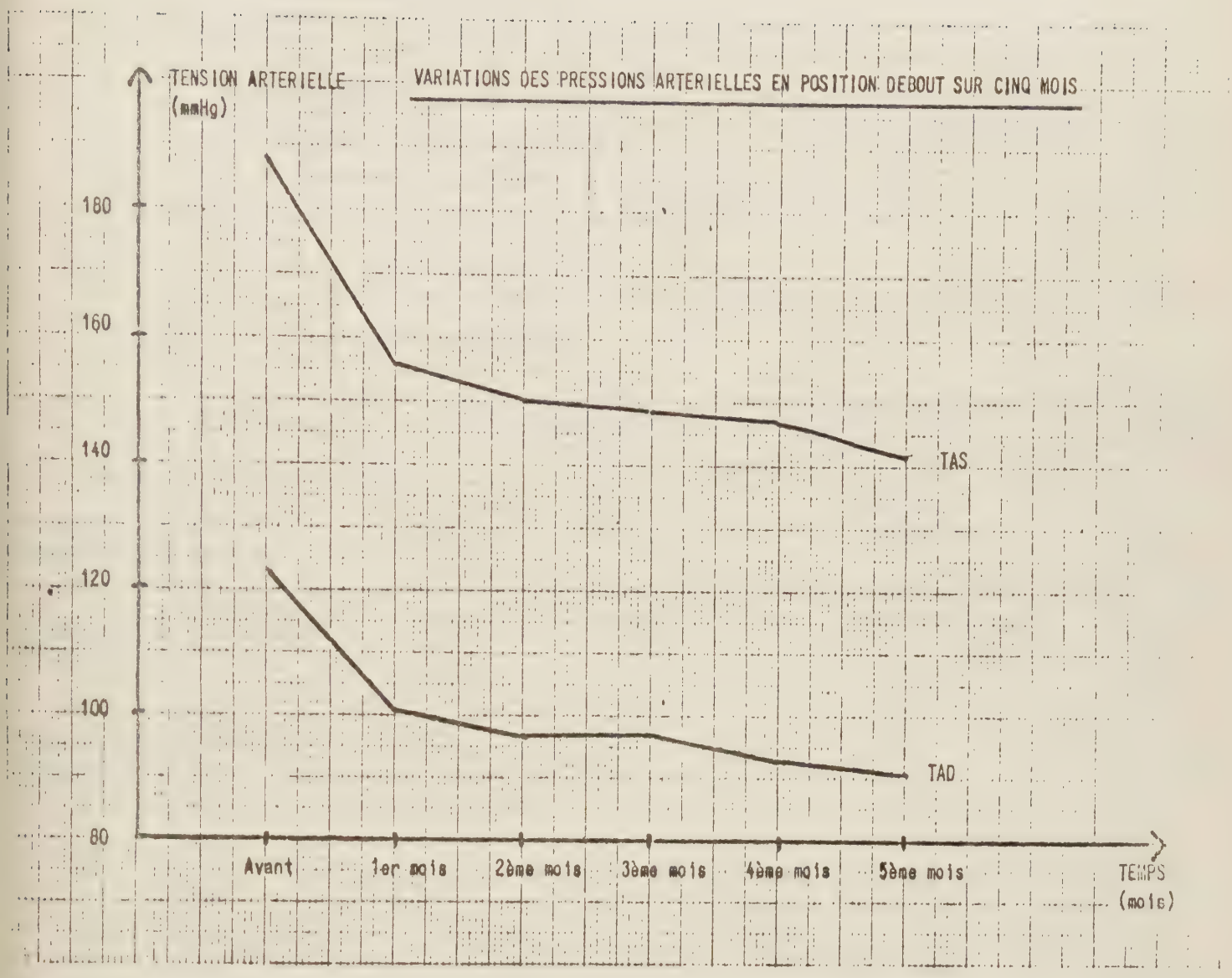
- Valeurs moyennes et variations des pressions artérielles systoliques et diastoliques et de la fréquence cardiaque, en position debout :

		AVANT	APRES 1 MOIS	APRES 2 MOIS	APRES 3 MOIS	APRES 4 MOIS	APRES 5 MOIS
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	188.12	156.47	150.00	149,12	147.06	143.24
	σm	6.37	3.50	4.08	3.89	3.43	2.94
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	123.00	101.18	97.50	97.35	93.82	91.18
	σm	2.93	2.45	2.46	2.27	1.69	1.89
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	86.94	73.88	73.13	72.88	73.53	73.88
	σm	2.31	1.42	1.58	1.52	1.02	1.32

		VARIATION APRES 1 MOIS	VARIATION APRES 2 MOIS	VARIATION APRES 3 MOIS	VARIATION APRES 4 MOIS	VARIATION APRES 5 MOIS
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	-31.65	-39.88	-39.00	-41.06	-44.88
	σm	6.67	6.92	7.54	7.73	6.55
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	-21.82	-26.31	-25.65	-29.18	-31.82
	σm	2.89	2.91	2.97	3.27	3.66
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	-13.06	-14.25	-14.50	-13.41	-13.50
	σm	2.75	2.55	2.84	2.28	2.76
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

- CONCLUSION :

Les diminutions des pressions artérielles systoliques et diastoliques et de la fréquence cardiaque, en position couché et debout, sont hautement signigicatives à chacun des temps. L'effet tensionnel le plus net se situe au premier mois. La normalisation du groupe s'effectue eu 5ème mois.


VARIATIONS DES PRESSIONS ARTERIELLES EN POSITION DEBOUT SUR CINQ MOIS
TENSION ARTERIELLE (mmHg)
180
160
140
120
100
80
TAS
TAD
Avant
1er mois
2ème mois
3ème mois
4ème mois
5ème mois
TEMPS (mois)

b) Effet clinique observé après 6 mois de traitement, lors de la deuxième hospitalisation :

Les chiffres utilisés pour l'analyse ont été relevés dans les mêmes conditions expérimentales : l'effet clinique est apprécié sur la variation des chiffres tensionnels au 2ème jour de la deuxième hospitalisation, la période de référence étant le 2ème jour de la première hospitalisation (valeur moyenne de 4 relevés tensionnels).

- Pressions artérielles systolique, diastolique et fréquence cardiaque en position couché :

		1ERE HOSPITALISATION JOUR 2	2EME HOSPITALISATION JOUR 2	DIFFERENCE
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	165.47	140.29	- 25.18
	σm	3.47	3.08	4.00
	p	-	-	<0.001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	106.35	88.59	- 17.76
	σm	1.80	2.51	2.46
	p	-	-	<0.001
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	78.24	74.24	- 4.00
	σm	2.31	1.54	1.62
	p	-	-	< 0.05

- Pressions artérielles et fréquence cardiaque, en position debout :

		1ERE HOSPITALISATION JOUR 2	2EME HOSPITALISATION JOUR 2	DIFFERENCE
Pression artérielle systolique (mmHg)	m	168.12	140.12	- 28.00
	σm	4.34	3.55	4.68
	p	-	-	<0.001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	m	112.35	91.24	21.11
	σm	1.87	2.29	2.68
	p	-	-	<0.001
Fréquence cardiaque (batt/mn)	m	85.59	80.12	- 5.47
	σm	2.09	1.68	1.87
	p	-	-	< 0.01

Les diminutions des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque, au 2ème jour de la seconde hospitalisation, sont hautement significatives en position couché et debout.

2) Recherche d'une relation entre l'effet et la dose :

a) La posologie étant adaptable chaque mois, à partir du 2ème mois, il semble intéressant de rechercher une relation entre la dose, exprimée en mg/kg, et l'effet, correspondant à la diminution de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) observée à chacun des mois par rapport :

- à la période d'inclusion (avant traitement).

		SUR L'ENSEMBLE DES VALEURS	A 2 MOIS	A 3 MOIS	A 4 MOIS	A 5 MOIS
PAS, DOSE	R	0.045	-0.048	0.163	0.292	0.168
	P	NS	NS	NS	NS	NS
PAD, DOSE	R	0.042	0.131	0.302	0.322	0.040
	P	NS	NS	NS	NS	NS

Il n'y a pas de corrélation entre l'effet et la dose par rapport :

- au mois précédent :

		EFFET A M2/M1	EFFET A M3/M2	EFFET A M4/M3	EFFET A M5/M4
AS, DOSE	R	- 0.67	0.045	0.041	- 0.30
	P	<0.01	NS	NS	NS
AD, DOSE	R	- 0.83	- 0.032	0.087	- 0.44
	P	<0.001	NS	NS	<0.10

Seule une relation entre la dose et l'effet est mise en évidence au 2ème mois, indiquant que l'augmentation de posologie à ce mois a entraîné une importante diminution des chiffres tensionnels par rapport au premier mois.

b) Il semble également intéressant de juger de l'influence de l'augmentation de la dose sur l'effet clinique, et ceci en ne prenant en compte, àchacun des mois, que les seuls sujets dont la dose a été augmentée par rapport au mois précédent :

- Valeurs moyennes des chiffres tensionnels pour les neuf sujets dont la posologie a été modifiée au 2ème mois par rapport au 1er mois :

		M0	M1	M2	M1-M0	M2-M0
Pression artérielle systolique couché (mmHg)	m	193.89	159.44	149.44	-34.45	-44.45
	σm	6.86	2.42	4.60	6.89	6.53
	p	-	-	-	<0.01	<0.001
Pression artérielle diastolique couché (mmHg)	m	118.89	100.56	93.89	-18.33	-25.00
	σm	2.32	1.55	2.47	2.76	3.12
	p	-	-	-	<0.001	<0.001

- Valeurs moyennes des chiffres tensionnels pour les sept sujets dont la posologie a été modifiée au 3ème mois par rapport au 2ème mois :

		M0	M2	M3	M2-M0	M3-M0
Pression artérielle systolique couché (mmHg)	m	184.00	160.00	151.43	- 24.00	- 32.57
	σm	9.29	7.24	4.46	13.52	5.43
	p	-	-	-	NS	<0.001
Pression artérielle systolique couché (mmHg)	m	114.71	103.57	95.71	- 11.14	- 19.00
	σm	3.46	6.24	2.77	8.83	3.28
	p	-	-	-	NS	<0.01

- Chiffres tensionnels des quatre sujets dont la posologie a été modifiée au 4ème mois par rapport au 3ème mois :

	M0		M3		M4	
N° Obs.	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
301	170	130	150	90	140	90
309	180	115	160	100	140	85
316	175	110	165	100	165	110
321	210	130	155	105	165	90

L'augmentation de posologie n'entraîne pas une baisse tensionnelle suffisante pour la normalisation de ces sujets dès le 4ème mois, mais celle-ci est obtenue au 5ème mois sans nouvelle modification des doses.

	AU 5EME MOIS	
N° OBS.	T A S	T A D
301	125	85
309	140	80
316	140	90
321	130	70

3) Recherche d'une relation entre la concentration plasmatique et la dose :

La concentration plasmatique est exprimée en nanogrammes par ml, et la dose en mg/kg.

Les calculs sont effectués sur l'ensemble des valeurs :

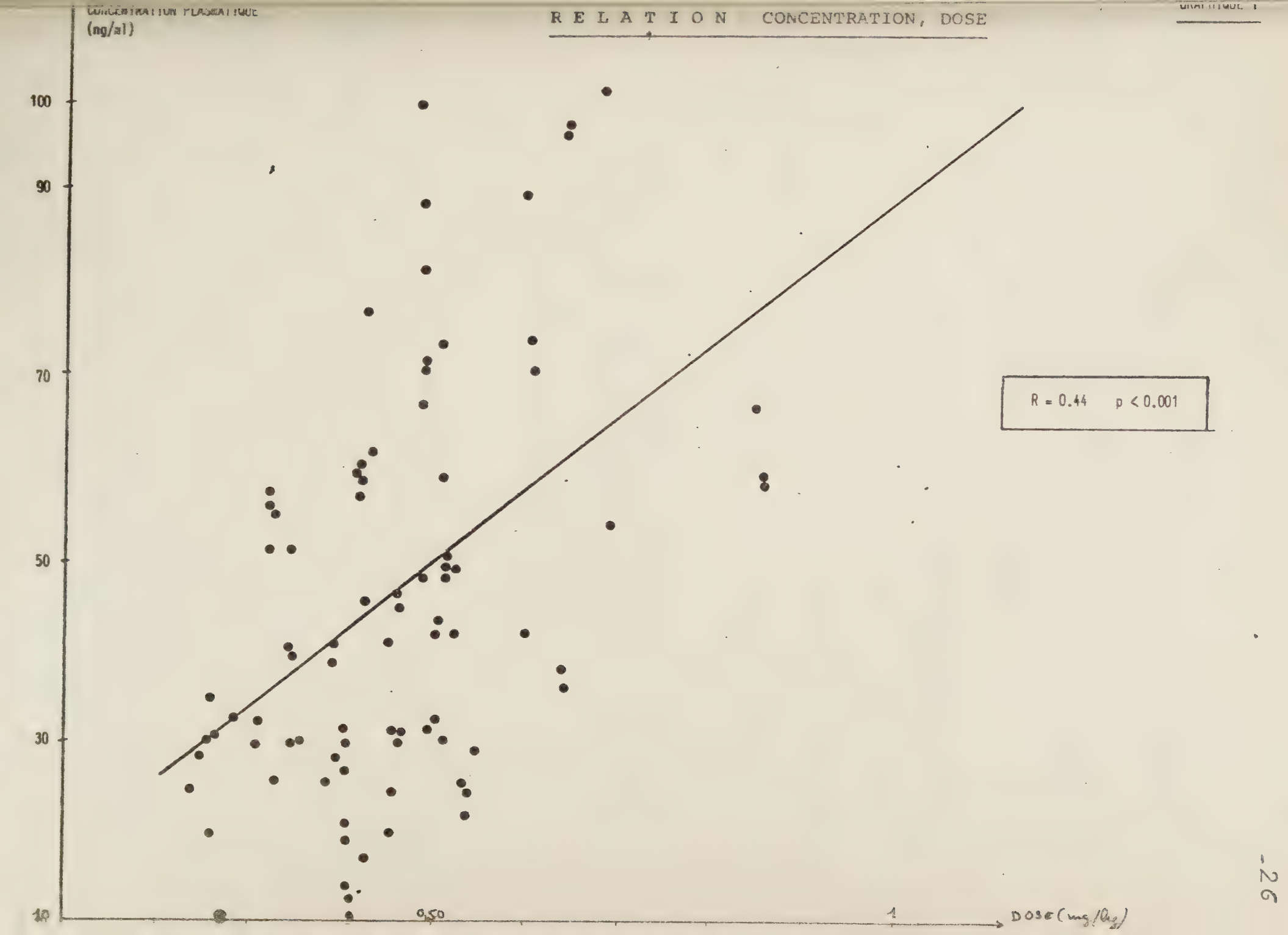
DOSE, CONCENTRATION : $R = 0,44$ $P < 0,001$

CONCLUSION :

La concentration plasmatique est liée à la dose (graphique I).

GRAPHIQUE 1

R E L A T I O N CONCENTRATION, DOSE



4) Recherche d'une relation entre la concentration plasmatique et l'effet :

De même que pour la relation dose-effet, il est possible d'envisager l'effet de deux manières différentes :

- Par rapport à la période d'inclusion :

		sur l'ensemble des valeurs	APRES 1MOIS	APRES 2MOIS	APRES 3MOIS	APRES 4 MOIS	APRES 5 MO
Δ PAS, CONCENTRATION	R	- 0.27	- 0.11	- 0.37	- 0.38	- 0.34	0.07
	P	< 0.02	NS	NS	NS	NS	NS
Δ PAD, CONCENTRATION	R	- 0.24	- 0.04	- 0.27	- 0.42	- 0.20	-0.07
	P	< 0.05	NS	NS	< 0.10	NS	NS

L'effet apprécié tant sur la diminution de la pression artérielle systolique que de la pression artérielle diastolique à chacun des mois par rapport à avant traitement est lié à la concentration plasmatique de façon significative (graphiques II et III)

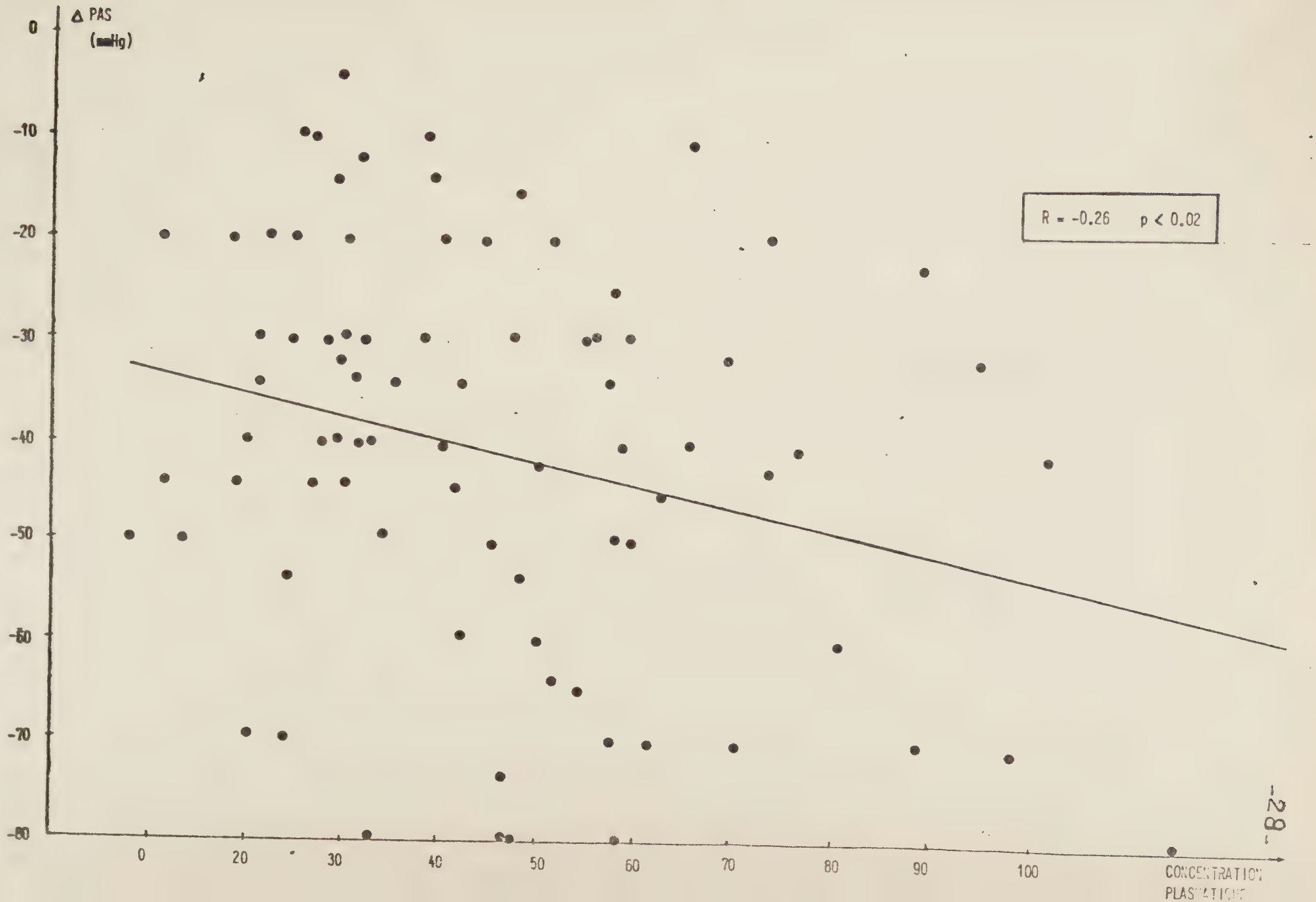
- Par rapport au mois précédent :

		EFFET A M2 PAR RAPPORT A M1	EFFET A M3 PAR RAPPORT A M2	EFFET A M4 PAR RAPPORT A M3	EFFET A M5 PAR RAPPORT A M4
ΔPAS, CONCENTRATION	R	- 0.20	- 0.10	- 0.14	- 0.08
	P	NS	NS	NS	NS
ΔPAD, CONCENTRATION	R	- 0.40	- 0.24	0.17	- 0.16
	P	NS	NS	NS	NS

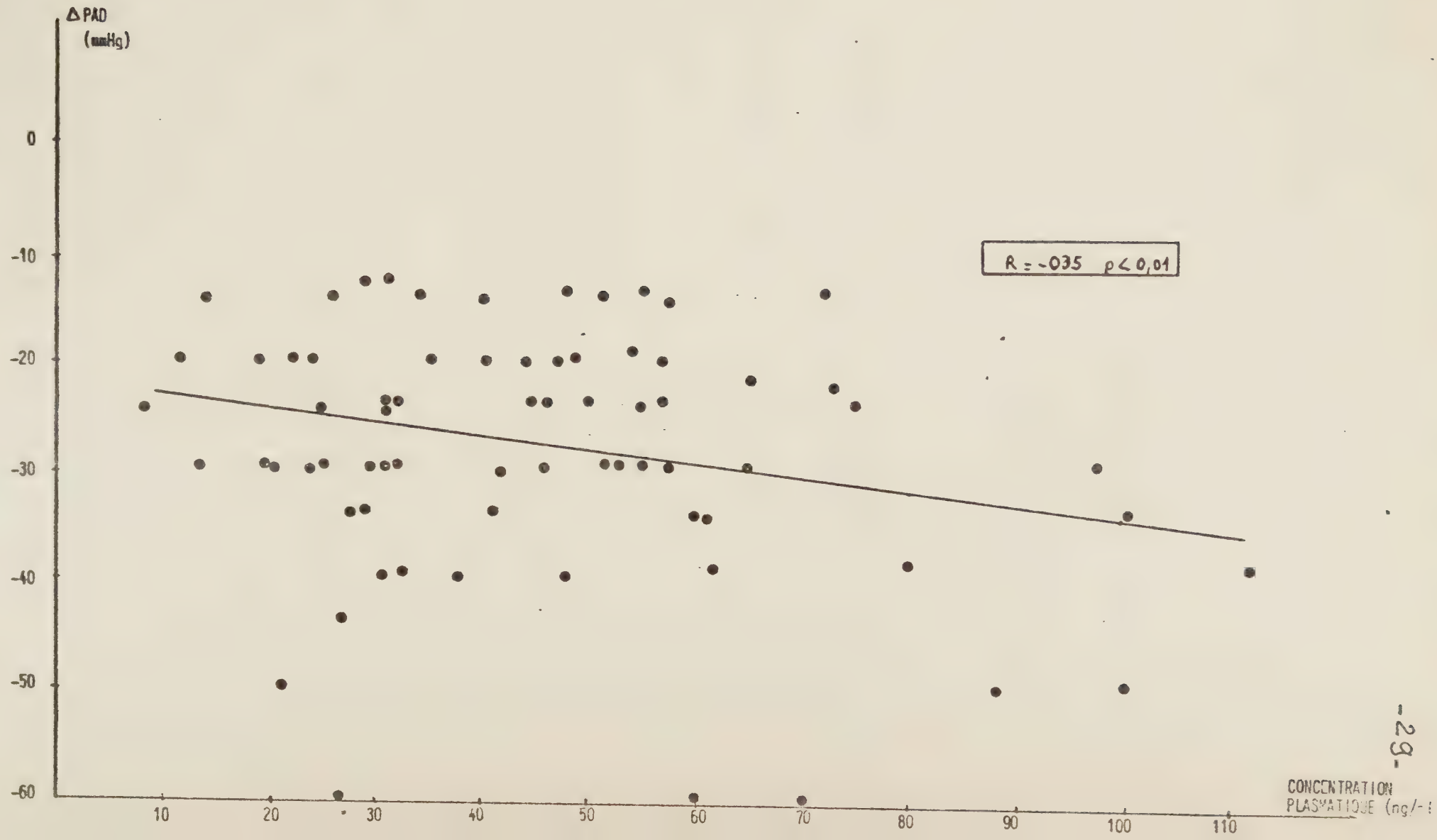
Aucune relation n'est mise en évidence lorsque l'effet est apprécié sur la diminution de la pression artérielle systolique ou diastolique obtenue à chacun des mois par rapport au mois précédent.

GRAPHIQUE II

RELATION EFFET (Δ PAS), CONCENTRATION



R E L A T I O N EFFET (Δ PAD), CONCENTRATION



5) Résultats au cours de la 2ème hospitalisation (après 6mois)

Dans les calculs de recherche de relations telles que effet-dose, concentration-dose et effet concentration :

- La dose est celle du 5ème mois (exprimée en mg/kg)

- La concentration plasmatique est la valeur moyenne calculée sur les deux jours de la seconde hospitalisation.

- L'effet est la différence des pressions artérielles systolique et diastolique au 2ème jour de la seconde hospitalisation, par rapport au 2ème jour de la première hospitalisation.

a) Relation effet-dose :

Δ PAS,dose :	R = 0,28 NS
Δ PAD,dose :	R = 0,01 NS

b) Relation concentration-dose :

Concentration en nanog /l.
Dose en mg/kg R = 0,11 NS

c) Relation effet concentration :

Δ PAS,concentration	R = 0,13 NS
Δ PAD,concentration	R = 0,04 NS

CONCLUSION :

Aucune relation n'est vérifiée au 6ème mois.

COMMENTAIRES

I - EFFET SUR LA PRESSION ARTERIELLE :

Depuis les travaux de PRICHARD et GILLAM (27-25), l'action antihypertensive des bêta-bloquants est connue, et encore controversée (32,33). Néanmoins, peu d'essais thérapeutiques contrôlés ont été effectués sur ces drogues, tant pour le PROPRANOLOL (27,25,41) que pour les autres substances bêta-bloquantes (27,25,31).

Cette étude effectuée à long terme (6 mois) sous contrôle pharmacocinétique par la mesure de la concentration plasmatique du médicament utilisé, démontre de façon indiscutable la constance de l'action antihypertensive du PINDOLOL. Celle-ci se fait sentir dès le 1er mois par une baisse nette des pressions artérielles systolique et diastolique chez tous les sujets. Par la suite, les réajustements successifs de posologie basés sur l'exigence d'une pression artérielle diastolique inférieure à 100mm de Hg permettent de parfaire la baisse tensionnelle qui se poursuit de mois en mois jusqu'à l'obtention d'un contrôle satisfaisant pour l'ensemble de la population (avant traitement, la pression artérielle moyenne en position couché était de 187,24/116,65 ; après 6 mois de traitement 139,12/84,12. Même les sujets ayant une hypertension artérielle très importante (n°s 301, 307,321,327), avec une PAD = 130 mm Hg, voient celle-ci baisser de 40 à 60 mm Hg. Les effets secondaires sont pratiquement nuls, il n'est pas constaté d'hypotention orthostatique. L'abaissement de la fréquence cardiaque est modéré en position couché et debout (inhibition de l'augmentation habituelle de fréquence cardiaque en orthostatisme). Ces notions confirment les résultats des autres essais où l'on avait déjà pu noter le large évantail des doses utilisées (4,6) et le peu d'effets secondaires (4,6,35).

II - RELATION DOSE-EFFET :

La relation dose-effet est en fait difficile à établir. Sa démonstration nécessite la mise en jeu de méthodes d'analyse de précision croissante. Cette relation n'est pas retrouvée si l'on choisit comme paramètre d'analyse la diminution de pression artérielle obtenue à chacun des mois par rapport à la période d'inclusion ; en revanche, une telle relation peut être démontrée en comparant la variation observée chaque mois par rapport au mois précédent,

.../...

seulement au 2ème mois ou lorsqu'on ne tient compte que des sujets dont la posologie a été augmentée par rapport au mois précédent. Ces discordances peuvent en fait s'expliquer :

- La première méthode d'analyse envisage l'ensemble des malades, sans distinguer les réactions individuelles au traitement. Les sujets répondant peu font qu'à une dose donnée l'effet obtenu pour l'ensemble de la population n'est pas fonction de la dose reçue, ce qui exclut tout corrélation.

- La deuxième manière d'aborder le problème permet de juger de l'efficacité du traitement sur l'ensemble de la population à chacun des mois. La posologie identique au début du traitement pour tous les sujets (4 comprimés) constitue en quelque sorte un test thérapeutique : on peut dès lors distinguer les malades répondant de manière favorable à la dose initiale, et ceux pour qui elle est insuffisante. Ces derniers sont augmentés au deuxième mois et certains répondent à leur tour. Ils nécessitent, pour être contrôlés, des doses plus élevées que les sujets rapidement équilibrés (1er mois). Les améliorations obtenues au 3ème et au 4ème mois sont minimes: la posologie maximale utile à chaque individu est à ce moment atteinte. Une nouvelle augmentation de posologie au 5ème mois aurait été utile. La relation entre dose et effet n'est mise en évidence par cette méthode de calcul qu'au 2ème mois. L'effet de la dose initiale ayant permis de déterminer les sujets à besoins élevés, l'augmentation de posologie du 2ème mois est effectuée à bon escient et entraîne une nouvelle baisse de pression artérielle qui lui est grossièrement proportionnelle.

- La troisième manière d'apprécier la relation effet-dose est sélective : le premier groupe comprend les 9 sujets ayant eu leur posologie modifiée au 2ème mois parce qu'ils répondaient de manière insuffisante à la dose initiale, soit que la baisse tensionnelle obtenue, quoique importante, n'était pas assez marquée pour des chiffres élevés au départ (sujets n°307, 314 327, 328), soit qu'elle était médiocre (n°s 309, 310, 311, 316, 319). Cette augmentation de posologie entraîne une baisse d'ensemble des chiffres tensionnels de ce groupe pour lequel la relation dose-effet est vérifiée les deux premiers mois, la bonne réponse de certains sujets compensant celle, médiocre, des autres.

- Le 2ème groupe de 7 sujets (n°s 303,307,311,317,320,322,328), dont la posologie a été modifiée du 3ème par rapport au 2ème mois, trouve sa relation dose-effet vérifiée au 3ème mois et non au 2ème mois : la baisse

observée à ce mois était insuffisante, la dose étant trop faible pour ces sujets à besoins élevés et l'augmentation de posologie du 3ème mois a permis une baisse plus importante des chiffres, la dose devenant alors optimum pour un bon contrôle de ces malades.

- Le dernier groupe, quant à lui (modification de posologie du 4ème mois) se compose de sujets chez qui, malgré une ou plusieurs augmentations de posologie, on n'a encore pu obtenir une réponse satisfaisante. Or, il est remarquable de constater que les chiffres tensionnels de ces quatre sujets sont normalisés au 5ème mois alors que la posologie est identique à celle du 4ème mois où seuls deux d'entre eux avaient des chiffres satisfaisants.

	4ème MOIS		5ème MOIS	
N° OBS.	P A D	P A D	P A S	P A D
301	140	90	125	85
309	140	85	140	80
316	165	110	140	90
321	165	90	130	70

Il semble qu'un mois de recul ne puisse suffire pour juger du plein effet de l'augmentation de posologie effectuée au 4ème mois puisque 2 mois plus tard, une nouvelle amélioration s'est produite par rapport au mois précédent où l'on n'avait pas modifié les doses.

L'etude séparée de ces groupes justifie l'augmentation de posologie à chacun des mois puisque par cette méthode de meilleurs résultats sont obtenus permettant d'aboutir au contrôle tensionnel de l'ensemble de la population au bout de six mois.

III - INTERET DU CONTROLE PHARMACOCINETIQUE :

Cette méthode démontre l'importance du contrôle pharmacocinétique lors de tout essai clinique. Un bref rappel est cependant utile :

a) Intérêt théorique de l'étude des concentrations plasmatiques :

Les concentrations sanguines constituent le meilleur indice de prévision de l'effet antihypertenseur de la plupart des substances utilisées :

- La réserpine et la guanéthidine font exception. La première parce qu'elle provoque des lésions irréversibles puis disparaît (drogue "hit and run") devenant indétectable dans le sang par les méthodes usuelles ; il semble en fait qu'elle persiste dans l'organisme pendant toute la durée de son action. La guanéthidine a une décroissance plasmatique rapide (200 à 5ng/ml en six heures), correspondant à une phase d'accumulation tissulaire (Shamker à Morrison). Les concentrations sanguines reflètent mal les concentrations tissulaires dont dépend l'effet antihypertenseur.

- Pour la majorité des drogues antihypertensives (Méthyldopa, Clonidine, Bêta-bloquants, Hydralazime), l'activité pharmacologique et antihypertensive dépend des concentrations sanguines du produit administré. Il existe une bonne corrélation entre l'intensité de l'action antihypertensive et les concentrations sériques de la forme libre (non liée aux protéines). Ces substances agissent de façon réversible sur les sites actifs, c'est à dire sur les récepteurs : tout accroissement de la forme libre se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs occupés, ces complexes drogue-récepteurs étant initiateurs de l'effet pharmacologique.

A partir d'une dose donnée de façon conventionnelle à un sujet, sans tenir compte de ses différentes caractéristiques cliniques et biologiques,il n'est pas possible de prévoir les concentrations sanguines, contrôlées par de nombreux facteurs : vitesse d'absorption, biodisponibilité de la forme gallénique, volume des différents compartiments de distribution et liaison aux protéines, métabolisme et excrétion. Ceux-ci sont soumis à de larges variations individuelles dûes à l'âge, le contrôle génétique, les médicaments associés, certains états pathologiques (insuffisance rénale ou hépatique etc...). Aussi n'est-il pas surprenant au cours de traitements classiques à doses conventionnelles de constater

d'importantes variations de concentration plasmatique parmi les différentes drogues antihypertensives usuelle (∝- méthyldopa, hydralazine, propranolol). Ces faits démontrent la nécessité de définir dans des groupes hompgènes d'hypertendus les paramètres pharmacocinétiques, qui permettent de définir un mode de prescription rationnel et adapté.

b) Intérêt pratique de l'étude des concentrations plasmatiques :

Lorsque l'on envisage l'ensemble de la population et l'ensemble des prélèvements effectués au cours de l'étude, il est tout d'abord possible d'établir une relation significative entre la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique. On est de plus en mesure de démontrer, pour l'ensemble du groupe, l'existence d'une concentration minimale efficace qui se situe aux alentours de 60ng/ml, avec des extrêmes qui sont compris entre 13 et 101ng/ml lors du dernier prélèvement. Il est donc possible d'en déduire un mode de posologie efficace qui, malgré les variations individuelles, ne doit pas faire appel à des doses excessives. On peut estimer que 8 comprimés de PINDOLOL assurent en permanence une concentration minimale efficace. La vérification d'une concentration plasmatique correcte lors d'un traitement inefficace peut alors raisonnablement conduire à l'arrêt du traitement. Il importe de souligner le dernier intérêt de la méthode pharmacocinétique : le contrôle pharmacocinétique permet de surveiller la prise médicamenteuse et vérifie d'adhérence des sujets à l'essai. Trois patients chez qui les résultats des dosages montraient une concentration plasmatique très faible ont avoué ne pas suivre leur traitement de manière régulière et ont pu être exclus de calculs. La pharmacocinétique permet ainsi une plus grande sécurité dans les conclusions de l'essai clinique d'un médicament et doit donc occuper une place de choix dans la méthodologie.

CONCLUSION

L'étude clinique et pharmacologique du PINDOLOL, agent bêta-bloquant, a été menée au cours d'un essai thérapeutique comportant deux hospitalisations séparées par 6 mois de traitement ambulatoire sous surveillance des données cliniques (chiffres tensionnels couché et debout, fréquence cardiaque) et pharmacocinétiques de sujets ayant une hypertension artérielle permanente essentielle.

L'action antihypertensive à long terme a été clairement mise en évidence, aboutissant à la normalisation des chiffres tensionnels de l'ensemble de la population étudiée. Les effets secondaires ont été minimes.

Une relation dose-effet a pu être démontrée lorsque l'on considère la population de manière analytique, par groupes d'augmentation de posologie. Ceci témoigne d'une certaine disparité parmi les hypertendus étudiés. L'étude pharmacocinétique parmet la mise en évidence d'une concentration minimale efficace et constitue ainsi une méthode d'adaptation de la posologie bien supérieure aux méthodes empiriques couramment utilisées. De plus le contrôle pharmacocinétique vérifie l'adhérence des malades étudiés à l'essai et fournit de ce fait une sécurité supplémentaire dans les conclusions.

Au total, cette étude démontre l'efficacité à long terme du PINDOLOL et permet de définir un mode de prescription rationnel et adapté d'une drogue antihypertensive.

B I B L I O G R A P H I E

1) ALEXANDRE J.M., MENARD J., CHEVILLARD C. et SCHMITT M.
Europ. J. Pharmacol 12 : 127 (1970)

2) BRUNNER M.R., SEALEY J.E., LARAGH J.H.
Circulat. Rev. 32-33 (Suppl) : 99 (1973)

3) BUHLER F.R., LARAGH J.H., BAER L., DARRACOTT VAUGHAN E., BRUNNER H.R.
New England J. Med., 287 : 1209 (1972)

4) COLLINS I.S.,KING I.W.,
Curr. Ther. Rev. 14 : 185 (1972)

5) DORPH S. et BINDER C.
Acta. Med. Scand., 185 : 443 (1969)

6) DOYLE A.E., MORGAN T.D., LOUIS W.J., DAWBORN J.K. ANAVEKAR S.N.
Indian Heart J. 24 Suppl 1 : 231 (1972

7) DUNER H.
Indian Heart J. 24 Suppl 1 : 236 (1972)

8) DUNLOP D. et SHAWKS R.G.
Bit. J. Pharmacol 36 : 132 (1969)

9) ESTLER C.J. et AMMON H.P.T.
J. Pharmacol 21 : 554 (1969)

10) FARMER J.B. et LEVY G.P.
Bit. J. Pharmacol 34 : 116 (1968)

11) FELTMAM P.M., ATSON O.F., PEEL J.F., DUNLOP D.J., TURNER A.S.
N.Z. Med. J. 76 : 167 (1972)

12) FOLKOW B., LUNDGREN J.; et WEISS L.

Acta Plysiol Scand. 84 : 8A (1972)

13) FRICK M.H., MEIKKILA J. et LVOMANMAKI K.

Pharmacol. Clin 2 : 134 (1970)

14) FROLICH E.D., TARAZI R.C., DUSTAN H.P. et PAGE I.H.

circulation 37 :417 (1968)

15) FROLICH E.D. et BHATIAS.

Clin. Pharmacol ther 13 : 138 (1972)

16) FROMENT A et MILON H.

Gaz. Hop. 143 (25) 639 (1971)

17) FURBERG C. et MICHAELSON G.

Acta Med. Scand 186 :447 (1969)

18) GUIDICELLI J.F., SEMMITT H. , BOISSIER J.R.

H. Pharmacol ther 168 :116 (1969)

19) GYNTELBERG F., PERSON I., FRISCHE L., ULRICH J.

Europ J; clin pharmacol 20 : 228 (1972)

20) KHELLIER G.J. O BUCKLEY J.P.

J. Phaemacol sc. 59 : 1276 (1970)

21) MENARD J. ALEXANDRE J.M., GUIDICELLI J.P., AUZANC O SHEVILLARD C.

Arch. ent. Pharmacodyn 200 : 11 (1973)

22) MALCOM J., MALCOM THOMAS B.

Rev. Med. Liège 26 (16) : 540 (1971)

23) MARTIGNEAUX C. O BOULANGE M.

C.R. Soc. biol 167 :116 (1973)

24) MICHELAKIS A.M., M.C. ALLISTER R.G.

J. Clin. End. Met 34 :386 (1972)

.../...

26) PRICHARD B.N.C.

Amer. Heart J. 79 : 128 (1970)

27) PRICHARDS F.A.

Amer. J. CARDIOL 13 :384 (1966)

28) PRICHARD B.N.C.

Revue de Médecine 5 : 329 338 (1973)

29) SCHMITT H., FENARD S. et SCHMITT H.

J. Pharmacol (PARIS) 2 : 369 (1971)

30) SEEDAT Y.K. STEWAR, WINNE E.

South. Afr. Clled J. 46 : 1524 (1972)

31) SEEDAT Y.K, STEWART.WINNE E., REDDY J. RANDERBE M.

South Afr. Med. J. 47 259 (1973)

32) SIMPSON F.O., WAAL_MANNING M.J.

New Honzons Med. 1 :59 (197I)

33) TARAZI R.C. O DUSTAN H.P.

Amer. J. Cardial 29 :633 (1972)

34) TEWARI S.N. O GRANT R.H.E.

Postgrad J. Med. 44 :509 (1968)

35) THORPE P.

Med. J. Australia 2 : 306 (1972)

36) TIBBLING G. et ABLAD B.

Acta. Med. Scand 186 : 451 (1969)

37) ULRYCH M. FROMLICH E.D. DUSTAN M.P.

Circulation 37 :411 (1968)

.../...

38) WALL H.T.

Clin. Pharmacol Ther. 7 : 588 (1966)

39) WEISS Y., ALEXANDRE J.M., FRYDMAN A., SAFAR M., MILLIEZ P.

Med. et Myg. 33 : 336-337 (1975)

40) WERNING C.

Med. Clin 68 :1559 (1973)

41) ZACHARIAS J.F., COWEN K.J.

Amer. Heart. J. 82 :427 (1971)

42) ZACHARIAS F.Z. COWEN K.J.

Brit. Med..J. 1 : 471-474 (1970).